

Aus dem pharmakologischen Institut der Farbenfabriken Bayer AG,
Wuppertal-Elberfeld
Leiter: Prof. Dr. med. H.G. Kroneberg

Wirkung von BAY 1470 (2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-
dihydro-1,3-thiazin) und Morphin auf die adrenergischen
Nerven des isolierten Meerschweinchenjejunums

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus-Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Heidrun Hiltmann
aus Tann/Elsaß

Wuppertal 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545904_0016

Aus dem pharmakologischen Institut der Farbenfabriken Bayer AG,
Wuppertal-Elberfeld

Leiter: Prof. Dr. med. H.G. Kroneberg

Wirkung von BAY 1470 (2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-
dihydro-1,3-thiazin) und Morphin auf die adrenergischen
Nerven des isolierten Meerschweinchenjejunums

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus-Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Heidrun Hiltmann
aus Tann/Elsaß

Wuppertal 1970

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn
Wuppertal-Str. 10
Leitet Prof. Dr. med. H.G. Lasch

Wirkung von 100 mg (2,5-2,5-Dimethylpyridazin)-HCl
auf die Nerven des isolierten Nervenpräparates

Pharmakologische
Auswertung des Befundes
der
Medizinischen Fakultät
der
Universität



Dekan: Prof. Dr.med. H.G. Lasch
Referent: Prof. Dr.med. E. Habermann
Korreferent: Prof. Dr.med. H.J. Dengler

Wuppertal 1970

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methode	3
1. Versuchsanordnung	3
2. Auswertung der Ergebnisse	4
3. Verwendete Substanzen	5
III. Ergebnisse	6
1. Wirkung von BaCl ₂ und Morphia auf die Bewegung des Histaminkontraktion durch elektrische Reizung des sympathischen Gastricnervs	6
2. Wirkung von BaCl ₂ und Morphia auf die Bewegung des Histaminkontraktion durch elektrische Reizung des sympathischen Gastricnervs	11
3. Wirkung von Pilocarpin und Prosergin auf den Histaminkontraktion durch elektrische Reizung des sympathischen Gastricnervs	20
IV. Diskussion	26
V. Zusammenfassung	31
VI. Literaturverzeichnis	32

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
1. Versuchsanordnung	3
2. Auswertung der Ergebnisse	4
3. Verwendete Substanzen	5
III. Ergebnisse	6
1. Wirkung von BAY 1470 und Morphin auf die Hemmung der Histaminkontraktion durch elektrische Reizung der sympathischen Darmnerven	6
2. Wirkung von BAY 1470 und Morphin auf die Hemmung der Histaminkontraktion bei abwechselnd vorgenommener Reizung und Noradrenalingabe	11
3. Wirkung von Phentolamin und Propranolol auf den Sympathicusreizeffekt ohne und nach vorausgehender, partieller Abschwächung durch BAY 1470	21
IV. Diskussion	26
V. Zusammenfassung	31
VI. Literaturverzeichnis	33

I. Einleitung

Bei der pharmakologischen Untersuchung von BAY 1470 (2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin) fanden Kroneberg u. Mitarb. (1967) verschiedene Eigenschaften, nach denen die Substanz als adrenergisch-cholinergischer Neuronenhemmstoff bezeichnet werden konnte. Die cholinergische Neuronenhemmung wurde in Untersuchungen am isolierten, koaxial elektrisch gereizten Meerschweinchenileum (Paton, 1955; 1957) demonstriert: BAY 1470 hemmte die durch die Reizung ausgelösten Kontraktionen, ohne die Empfindlichkeit gegen zugefügtes Acetylcholin herabzusetzen. Außerdem konnte durch Acetylcholinbestimmungen direkt gemessen werden, daß BAY 1470 die nervale Freisetzung des Überträgerstoffes hemmt. Die adrenergische Neuronenhemmung des BAY 1470 war in Versuchen an der narkotisierten Katze nachgewiesen worden. Hier hemmte die Substanz die Nickhautkontraktion bei prä- und auch bei postganglionärer Reizung des Halssympathicus. Gleichzeitig wurde der nickhautkontrahierende Effekt von Noradrenalin verstärkt.

Wir haben in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob eine adrenergische Neuronenhemmung durch BAY 1470 auch an einem isolierten Organ nachweisbar ist. Dazu benutzten wir die Anordnung von Szerb (1961), in der das Meerschweinchenjejunum über die mit den Mesenterialgefäßen verlaufenden, postganglionären sympathischen Nervenfasern elektrisch gereizt wird. Der Reizeffekt besteht hier, anders als an der Katzennickhaut, nicht in einer Kontraktion, sondern in einer Erschlaffung des Organs. Sie kann sichtbar gemacht werden, wenn das Darmstück durch voraufgehende Gabe einer erregenden Substanz, z.B. Histamin, zur Kontraktion gebracht

wird. Mit der Methode läßt sich also untersuchen, ob eine adrenergische Neuronenhemmung auch an einem inhibitorischen Sympathicusreizeffekt darstellbar ist. Die Wahl der Szerb-Methode erschien uns aus zwei weiteren Gründen naheliegend. Einmal werden bei ihr ebenso wie in der Anordnung nach Paton dieselbe Tierart und sehr verwandte Organe, nämlich Jejunum und Ileum verwendet. Zum anderen sind in beiden Anordnungen bereits Substanzen mit neuronenhemmenden Eigenschaften untersucht worden. Dies gilt insbesondere für Morphin, das am Meerschweinchen-darm sowohl cholinergisch (Paton, 1957; Kroneberg u. Mitarb., 1967) wie adrenergisch (Szerb, 1961) neuronenhemmend wirkt. Wir haben daher Morphin als Vergleichssubstanz in unsere Untersuchungen einbezogen.

II. Methodik

1. Versuchsanordnung

Die Versuchsanordnung stimmte im wesentlichen mit der von Szerb (1961) angegebenen überein. Männliche Meerschweinchen im Gewicht von 300 bis 400 g, die 15 Std. nüchtern waren, wurden durch Nackenschlag getötet und aus den Halsvenen entblutet. Anschließend entnahmen wir ein 4 bis 5 cm langes Stück Jejunum zusammen mit einem möglichst starken und langen, zum analen Ende des Darmstücks ziehenden Mesenterialgefäßstamm. Das Darmstück wurde mit Tyrodelösung durchspült und in einem Organbad von 65 ml Inhalt mit Überlaufspülung suspendiert. Dabei war das anale Ende unten im Bad an einem Glashaken fixiert, während das orale mit dem kurzen Arm eines isotonischen Schreibhebels (Belastung 0,25 g; Übersetzung 1:3) verbunden wurde. Die Darmenden wurden nicht zugebunden, die Haltefäden vielmehr nur seitlich durch die Darmwand geführt. Der Gefäßstamm wurde durch eine in der Nähe des Fixpunktes angebrachte, bipolare Platinelektrode (Durchmesser der Elektroden 0,5 mm; Abstand 1 mm; negativer Pol darminnah) hindurchgezogen, die in Kunststoff (Plexiglas) eingebettet war. Es wurde immer darauf geachtet, daß durch Längenänderungen des Darmstücks der Gefäßstamm nicht gezerzt und seine Lage auf der Elektrode nicht geändert werden konnte. Als Badflüssigkeit verwendeten wir Tyrodelösung in der von Szerb angegebenen Zusammensetzung (NaCl 8,0 g; KCl 0,2 g; CaCl_2 0,2 g; MgSO_4 0,09 g; NaHCO_3 1,0 g; d-Glucose 1,0 g; Aq. demin. ad 1000 ml) mit einem Zusatz von Hexamethonium 10^{-4} g/ml. Das Organbad wurde auf 37°C gehalten und mit einem Gasgemisch von 95% O_2 und 5% CO_2 durchperlt.

Die zur Darstellung der inhibitorischen Sympathicuswirkung erforderlichen Darmkontraktionen wurden wie bei Szerb durch Histamin (Endkonzentration $5 \cdot 10^{-8}$ - 10^{-7} g/ml) erzeugt, das alle 4 min gegeben wurde und 2 min im Bad blieb. Während der anschließenden Spülphase von 30 sec erschlaffte der Darm vollständig. Die elektrische Reizung über den Mesenterialgefäßstamm erfolgte entweder bei jeder Histaminkontraktion oder alternierend mit einer Noradrenalingabe (s. folgenden Abschnitt) bei jeder zweiten Histaminkontraktion. Gereizt wurde 1 min nach Histamingabe mit Rechteckimpulsserien (Impulsdauer 0,5 msec; Frequenz 20, 50 oder 100/sec; Spannung etwa 1,5fach supramaximal: 10 bis 20 V; Serieldauer 30 sec).

In einem Teil der Versuche wurde Noradrenalin zum Vergleich mit dem elektrischen Reizeffekt verwendet, indem es 1 min nach Histamininjektion anstelle der elektrischen Reizung gegeben und mit Histamin zusammen ausgespült wurde. In einigen Versuchen wurde es nur wenige Male vor und während der Einwirkung von BAY 1470 oder Morphin, in den meisten jedoch regelmäßig abwechselnd mit der elektrischen Reizung gegeben. Die Noradrenalinosis wurde zu Versuchsbeginn so gewählt, daß sie mit der elektrischen Reizung hinsichtlich der maximalen Kontraktionshemmung etwa äquieffektiv war. Die geeignete Konzentration im Bereich von 1 bis $7 \cdot 10^{-8}$ g/ml wurde während eines Versuches konstant beibehalten.

Die Wirkung von BAY 1470 und Morphin auf die Effekte elektrischer Reizung und Noradrenalingabe prüften wir in zwei Anordnungen. In der ersten wurden die Prüfsubstanzen mehrfach in gleicher Dosis 1 min vor jeder Histamindosis ins Bad gegeben und mit Histamin zusammen ausgespült. In der zweiten wurden sie einem besonderen Tyrodebehälter in definierter Konzentration zugesetzt und dem Organ bei mehreren, aufeinanderfolgenden Spülvorgängen zugeführt.

In einigen Versuchen prüften wir die Wirkung von Phentolamin und Propranolol auf die Effekte von elektrischer Reizung und Noradrenalin, und zwar ohne und in Gegenwart von BAY 1470 oder Morphin. Einzelheiten zur Anordnung dieser Versuche sind im Abschnitt Ergebnisse dargestellt.

2. Auswertung der Ergebnisse

Die Versuchsergebnisse wurden nach Möglichkeit statistisch geprüft. In den Versuchen ohne regelmäßige Noradrenalinkontrollen untersuchten wir die Wirkung von BAY 1470 und Morphin mittels Regressionsanalyse (Geigy, 1968) auf Signifikanz der Dosenabhängigkeit anhand der Regressionskoeffizienten und ihrer Vertrauensgrenzen. Dabei wurde der letzte Effekt der Sympathicusreizung vor Substanzgabe als Ausgangswert = 100% gewählt und die Abschwächung dieses Effektes in Anwesenheit der Substanz in % Hemmung festgestellt. In einer ersten Rechnung wurden die ersten drei, in einer weiteren sämtliche gemessenen Hemmeffekte gemittelt und bei der Regressionsrechnung berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Versuche, in denen Sympathicusreizung und Noradrenalingabe alternierten, wurden auf verschiedene Weise statistisch geprüft. Zunächst ordneten wir jedem Effekt einer elektrischen Reizung den unmittelbar folgenden Noradrenalineneffekt zu und stellten für jedes dieser Paare die Relation [elektrischer Reizeffekt:Noradrenalineneffekt] fest. Auf diese Weise wurden während eines Versuchs möglicherweise auftretende Empfindlichkeitsänderungen des Organs gegenüber Noradrenalin eliminiert und eine zuverlässigere Beurteilung der elektrischen Reizeffekte ermöglicht. Innerhalb eines jeden Versuchs errechneten wir anschließend aus den vor und in Anwesenheit von BAY 1470 oder Morphin festgestellten Relationen den Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichungen s_x und $s_{\bar{x}}$. Die beiden Mittelwerte wurden mit dem t-Test auf Signifikanz des Unterschieds geprüft. Ferner haben wir in jedem Versuch aus den beiden Mittelwerten die Wirksamkeit von BAY 1470 oder Morphin errechnet und mit den so gefundenen Verhältniszahlen unter Zuordnung zu den verwendeten Konzentrationen eine Regressionsanalyse durchgeführt. Dieses Vorgehen ermöglichte bei BAY 1470 und Morphin die Prüfung auf Signifikanz der Dosenabhängigkeit, wie es schon im vorigen Abschnitt beschrieben wurde. Die relative Wirksamkeit beider Substanzen wurde nach Burn et al. (1950) berechnet. Bei Berechnung der Vertrauensgrenzen der relativen Wirksamkeit wurde die Prüfgröße g berücksichtigt.

Ergebnisse wurden dann als signifikant betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,05$ war.

3. Verwendete Substanzen

BAY 1470 (2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin, Bayer, Wuppertal-Elberfeld); Hexamethoniumbromid (Merck, Darmstadt); Histamindihydrochlorid (Merck, Darmstadt); Morphinhydrochlorid (Hoffmann-LaRoche, Grenzach/Baden); Noradrenalinhydrochlorid (Arterenol^R, Hoechst, Frankfurt/Main); Phentolaminmethansulfonat (Regitin^R, CIBA, Wehr/Baden); Propranolol (Docitin^R, ICI, London). - Alle Substanzen wurden in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst. Bei den Basen erfolgte Zusatz äquivalenter Säuremengen. In dieser Arbeit sind alle Konzentrationen in g/ml Organbad angegeben und beziehen sich auf die Wirkstoffe.

III. Ergebnisse

1. Wirkung von BAY 1470 und Morphin auf die Hemmung der Histamin- kontraktion durch elektrische Reizung der sympathischen Darm- nerven

Die Versuche wurden in folgender Anordnung durchgeführt:
Während einer Vorperiode erzeugten wir mehrfach Histaminkon-
traktionen, die auf ihrer Höhe durch elektrische Reizung der
sympathischen Nervenfasern abgeschwächt wurden. Wenn sich unter
konstanten Bedingungen die Effekte stabilisiert hatten, wurde
zusätzlich jeweils 1 min vor Histamin eine bestimmte Dosis von
BAY 1470 oder Morphin gegeben. Beide Substanzen bewirkten initial
nicht nur eine Abschwächung der elektrischen Reizeffekte, sondern
auch dosenabhängig eine Verminderung der Histaminkontraktionen.
Bei fortgesetzter Gabe von BAY 1470 und Morphin verstärkten sich
die Histaminkontraktionen wieder bis auf einen konstanten Wert.
Die ursprüngliche Höhe wurde jedoch nur in einigen Versuchen
wiedererreicht. Nur diese letztgenannten Versuche erlaubten ein
eindeutiges Urteil darüber, ob unabhängig von der Höhe der Hista-
minkontraktion die beiden Substanzen den elektrischen Reizeffekt
abschwächen. In Abb. 1 ist das Kurvenbeispiel eines solchen Ver-
suchs mit BAY 1470 dargestellt. Die Substanz vermindert in einer
Konzentration $3 \cdot 10^{-7}$ initial die Höhe der Histaminkontraktion
auf weniger als die Hälfte. Nach Wiederansteigen auf den Aus-
gangswert im Anschluß an die sechste Gabe von BAY 1470 ist die
Hemmung des elektrischen Reizeffektes klar erkennbar. Nach
Absetzen von BAY 1470 wird im weiteren Verlauf die ursprüngliche
Stärke des Sympathicusreizeffektes wiedererreicht. Unter den
gewählten Versuchsbedingungen ist demnach die Wirkung von BAY 1470
reversibel.

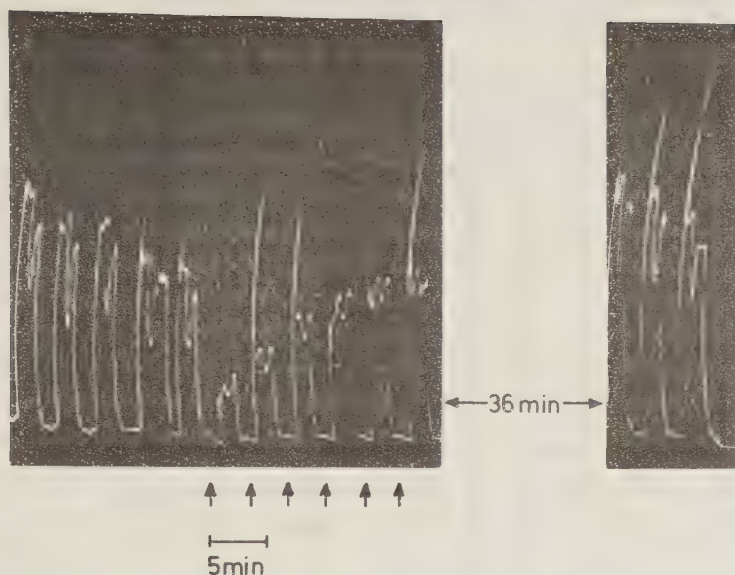


Abb. 1 Wirkung von BAY 1470 auf den Sympathicusreizeffekt
am isolierten Meerschweinchenjejunum

Kontraktionen durch Histamin $5 \cdot 10^{-8}$; periarterielle
Reizung; 20 V, 100/sec, $\uparrow$ = BAY 1470 $3 \cdot 10^{-7}$ 60 sec
vor Histamin.

Unabhängig davon, ob unter fortgesetzter Gabe von BAY 1470 oder Morphin die Histaminkontraktion den Ausgangswert wiedererreichte oder nicht, haben wir alle Versuche dieser Anordnung durch Regressionsanalyse ausgewertet.

Die Tabelle 1 gibt die Resultate dieser Auswertung wieder. Danach bewirkt BAY 1470 im Konzentrationsbereich von 10^{-10} bis $2 \cdot 10^{-6}$ dosenabhängig eine Hemmung, und zwar sowohl bei Auswertung der ersten drei als auch aller gewonnenen Werte. Die entsprechenden Einzelwerte und die beiden Dosiswirkungskurven sind in Abb. 2

Tabelle 1 Hemmung des sympathischen Reizeffektes am isolierten
Meerschweinchenjejunum n. Szerb durch BAY 1470 und
Morphin

Substanz	Konzentr. g/ml	Hemmung des sympathischen Reizeffektes in % vom Ausgangswert				
		Durchschnitt der ersten 3 Werte	Mittel- wert	Zahl aller Werte	Durchschnitt aller Werte	Mittel- wert
BAY 1470*	10^{-10}	28 10,6	19,3	5 5	16,8 5	10,9
	10^{-9}	22 23	22,5	3 4	22 23	22,5
	$2 \cdot 10^{-9}$	3,5		6	3	
	$5 \cdot 10^{-9}$	16 14 9 14,5	13,4	4 7 6 6	12 17 9 15,5	13,4
	10^{-8}	17 17 23 14,5 38	21,9	3 5 7 5 5	17 22 19 17,5 47,5	24,6
	$2 \cdot 10^{-8}$	47 30	38,5	8 5	36 26,5	31,3
	$5 \cdot 10^{-8}$	80,5 36,5	58,5	9 10	65 25,3	45,2
	10^{-7}	55 20 21 21,5 48	33,1	8 6 5 9 9	35,6 31 14 41 45	33,4
	$2 \cdot 10^{-7}$	43 21 21,3 62 34	36,3	5 4 4 3 5	39 20,3 22,3 62 36	35,9
	$5 \cdot 10^{-7}$	36 15 53,6 70	43,6	5 3 5 5	29 15 58,6 71,2	43,4
	10^{-6}	100 41 40 45 58 29,5 24 20 18	41,7	14 9 5 10 5 6 6 5 6	85 27 38 51,5 54 30 33 17 15	39,0
	$2 \cdot 10^{-6}$	82,2 66,7	74,4	11 5	74 61	67,5
Morphin	$5 \cdot 10^{-9}$	1		10	8	
	10^{-8}	41,5		4	40,5	
	$2 \cdot 10^{-8}$	28,5		4	28,5	
	$5 \cdot 10^{-8}$	40		4	40	
	10^{-7}	51		6	61	
	$2 \cdot 10^{-7}$	17		9	18	
	$5 \cdot 10^{-7}$	12		8	20,5	
	10^{-6}	65		9	66	
	$2 \cdot 10^{-6}$	43		8	23,5	
	$5 \cdot 10^{-6}$	100		4	100	

* Regressionskoeffizienten m. Vertr.-Grenzen ($p = 0,05$):

a) erste 3 Werte: 9,85 (4,64-15,07)%

b) alle Werte : 9,78 (5,24-14,32)%

dargestellt. Obwohl die Dosiswirkungskurven flach verlaufen, ergab die statistische Prüfung durch Regressionsanalyse, daß sich ihre Regressionskoeffizienten (in Tabelle 1) signifikant von 0 unterscheiden. Die Dosenabhängigkeit der Wirkung von BAY 1470 ist damit gesichert. Für Morphin läßt Tabelle 1 ein ähnliches Bild erkennen wie für BAY 1470. Allerdings war hier wegen der kleineren Versuchszahl die Dosenabhängigkeit mit der Regressionsanalyse statistisch nicht zu sichern.

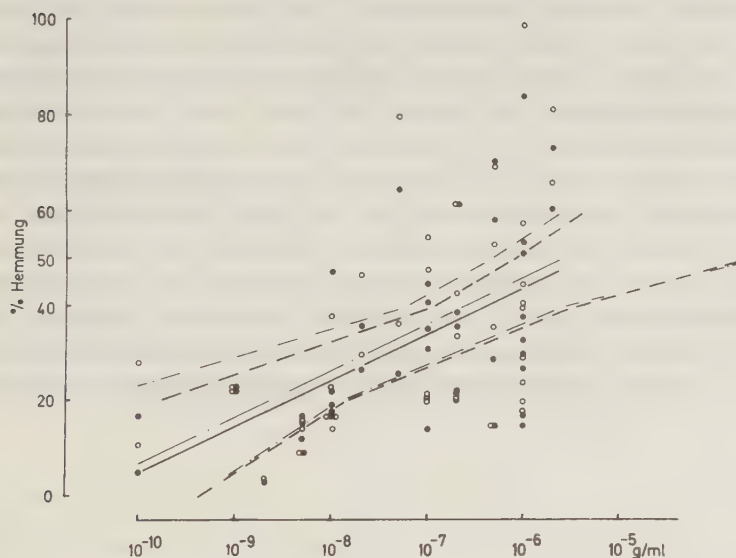


Abb. 2 Wirkung von BAY 1470 auf den Sympathicusreizeffekt in Abhängigkeit von der Konzentration am isol. Meerschweinchenjejunum

Auf der Abszisse sind die Konzentrationen (g/ml), auf der Ordinate die Hemmung des sympathischen Reizeffektes in % des Ausgangswertes angegeben. Für jeden Versuch ist die mittlere Hemmung bei Auswertung der ersten drei Reizeffekte nach Gabe der Substanz (•) und bei Auswertung aller Reizeffekte (o) eingetragen. Die entsprechenden Regressionsgeraden sind mit ——— beziehungsweise ———, ihre Vertrauensgrenzen für $p = 0,05$ mit ——— beziehungsweise ——— eingezeichnet. (Zahlenwerte der Regressionskoeffizienten und ihrer Vertrauensgrenzen in Tabelle 1.)

In einigen dieser Versuche wurden Kontrollen mit Zugabe von Noradrenalin vorgenommen, indem eine bestimmte Dosis anstelle der elektrischen Reizung ohne oder bei Anwesenheit einer der Prüfsubstanzen gegeben wurde. Die Noradrenalin-dosis wurde so gewählt, daß sie jeweils zu Versuchsbeginn die Histaminkontraktion etwa ebenso stark hemmte wie die elektrische Reizung. In Abb. 3 ist ein Beispiel eines solchen Versuchs mit BAY 1470 in Konzentration $5 \cdot 10^{-7}$ wiedergegeben. In Anwesenheit der Prüfsubstanz nimmt die Höhe der Histaminkontraktion zunächst stark ab. Sie erreicht bei fortgesetzter Gabe der Substanz den Ausgangswert nicht mehr ganz, wenn man die Höhe bei Einsetzen der elektrischen Reizung beziehungsweise bei Noradrenalin-gabe zu Grunde legt. Auch die Stärke des Noradrenalineffektes ist schwächer als vor Gabe von BAY 1470. Während jedoch zu Versuchsbeginn beide Werte etwa gleich stark eingestellt waren, geht in Anwesenheit von BAY 1470 der elektrische Reizeffekt auf etwa 60% des Noradrenalineffektes zurück. Der Versuch erlaubt daher die Aussage, daß die Hemmung des elektrischen Reizeffektes zwar durch eine Abnahme der Histaminempfindlichkeit des Organs mitverursacht sein kann, aber überwiegend durch eine nervale Sympathicus-hemmung zustande kommt.

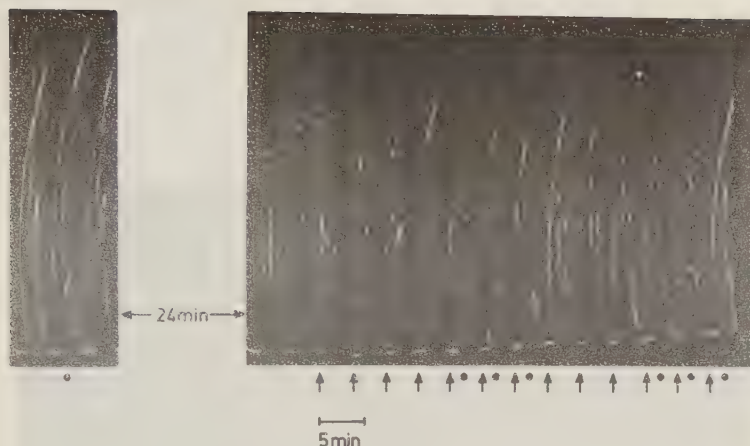


Abb. 3 Wirkung von BAY 1470 auf die Effekte von Sympathicusreizung und Noradrenalingabe am isol. Meerschweinchenjejunum
Kontraktionen durch Histamin $5 \cdot 10^{-8}$; periarterielle Reizung: 20 V, 100/sec $\circ$ = Noradrenalin $3 \cdot 10^{-8}$ anstelle der Sympathicusreizung. $\uparrow$ = BAY 1470 $5 \cdot 10^{-7}$ 60 sec vor Histamin.

2. Wirkung von BAY 1470 und Morphin auf die Hemmung der Histaminkontraktion bei abwechselnd vorgenommener elektrischer Reizung und Noradrenalingabe

Um den Einfluß von BAY 1470 und Morphin auf die Höhe der Histaminkontraktion zu eliminieren und um außerdem in jeder Versuchsphase ein Maß für die Organempfindlichkeit gegenüber Noradrenalin zu erhalten, haben wir in einer größeren Zahl von Versuchen elektrische Reizung und Noradrenalingabe streng alternierend angewendet. Die Abb. 4 und 5 geben Kurvenbeispiele solcher Versuche mit BAY 1470 und Morphin in Konzentration 10^{-8} wieder. Die Prüfsubstanzen wurden in diesen Versuchen mit der Spülflüssigkeit zugeführt und waren dementsprechend auch im Intervall zwischen

den Histamingaben im Bad.

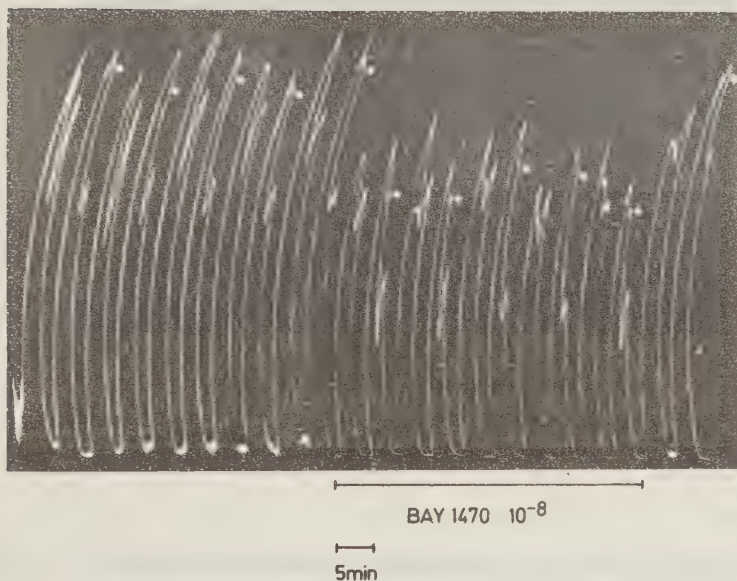


Abb. 4 Wirkung von Sympathicusreizung und alternierend gegebenem Noradrenalin in Gegenwart von BAY 1470 am isol. Meerschweinchenjejunum

Kontraktionen durch Histamin 10^{-7} ; periarterielle Reizung: 16 V, 20/sec o = Noradrenalin $2 \cdot 10^{-8}$ anstelle der Reizung.

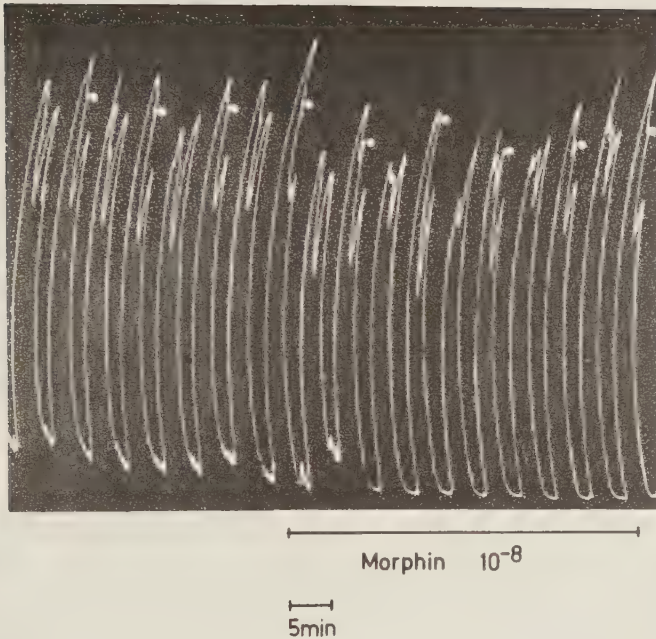


Abb. 5 Wirkung von Sympathicusreizung und damit alternierender Noradrenalingabe in Gegenwart von Morphin am isol. Meerschweinchenjejunum

Kontraktionen durch Histamin 10^{-7} ; periarterielle Reizung: 16 V, 20/sec o = Noradrenalin $2 \cdot 10^{-8}$ anstelle der Reizung.

Im Versuch mit BAY 1470 (Abb. 4) ist unter Ausgangsbedingungen der elektrische Reizeffekt kaum geringer als der Noradrenalin-effekt, schwächt sich aber in Anwesenheit von BAY 1470 stark ab, während die Wirkung von Noradrenalin nahezu unverändert bleibt.

Mit Morphin erhielten wir ein weitgehend identisches Ergebnis (Abb. 5). Während unter Ausgangsbedingungen der elektrische Reizeffekt nur geringfügig schwächer ist als der von Noradrenalin,

nimmt er in Gegenwart von Morphin stark ab. Die Noradrenalinwirkung bleibt fast unverändert.

Die statistische Auswertung dieser Versuche wurde zunächst mit dem t-Test vorgenommen. Tabelle 2 enthält als Beispiel das Auswertungsergebnis des in Abb. 3 wiedergegebenen Versuchs. Während vor Gabe von BAY 1470 der elektrische Reizeffekt im Mittel von 5 Vergleichen 0,92-fach so stark wirkte wie Noradrenalin $2 \cdot 10^{-8}$, führte BAY 1470 10^{-8} , ebenfalls im Mittel von 5 Vergleichen, zu einer Abnahme der Relation auf 0,29. Die Wirksamkeit des elektrischen Reizes wurde demnach durch BAY 1470 auf das 0,31-fache vermindert. Die Anwendung des t-Testes auf diese Daten ergab eine hochsignifikante Wirkung von BAY 1470 ($p < 0,001$).

Tabelle 2 Auswertung des in Abb. 4 dargestellten Versuchs mit BAY 1470 10^{-8} .
Sympathische Reizung und Noradrenalinabgabe alternierend.

Badflußigkeit	Darmerschlauffung (3fach vergrößert) mm durch symp. Reizung	durch Noradrenalinabgabe	Wirkungsverhältnis Rzg./Noradr.	
			Einzelwerte	Mittel
Tyrode	36,5	41	0,89	0,92
	40	37	1,08	
	38	37,5	1,01	
	32	36	0,89	
	29	39	0,74	
Tyrode mit BAY 1470 10^{-8}	13,5	40,5	0,33	0,29
	16	39	0,41	
	9	44	0,21	
	8	41,5	0,19	
	11	39	0,28	

Der Unterschied der Mittelwerte ist mit $p < 0,001$ hochsignifikant ($t = 9,0353$).
Die mittlere relative Wirksamkeit der symp. Reizung in Gegenwart von BAY 1470, bezogen auf den Ausgangswert = 1, beträgt 0,309 (= 0,285 : 0,923).

In Tabelle 3 sind alle Versuche dieser Art mit BAY 1470, die in der beschriebenen Weise ausgewertet wurden, nach der Konzentration geordnet zusammengestellt. Daraus ist ersichtlich, daß die Wirkung der Substanz bei von $3 \cdot 10^{-9}$ ansteigenden Konzentrationen allmählich und offensichtlich mit großer Streuung zunimmt. Erst bei Konzentrationen über 10^{-5} verstärkt sich der Effekt deutlich. Aber schon bei der niedrigsten geprüften Konzentration ergab sich in einem von drei Versuchen eine signifikante Abschwächung des elektrischen Reizeffektes. Bei $3 \cdot 10^{-7}$ und höheren Konzentrationen war der Effekt jeweils in allen Versuchen hochsignifikant.

Mit den in Tabelle 3 enthaltenen Daten der BAY 1470-Versuche haben wir zur Prüfung der Dosenabhängigkeit eine Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei ergab sich ein signifikant ($p < 0,001$) von 0 verschiedener Regressionskoeffizient. Die Dosenabhängigkeit konnte also statistisch gut gesichert werden. Die aus den Daten errechnete Regressionsgerade und die zu Grunde liegenden Einzelwerte sind in Abb. 6 dargestellt.

Tabelle 4 gibt die vollständige Auswertung des in Abb. 5 dargestellten Versuches mit Morphin wieder. Während vor Gabe der Substanz der elektrische Reizeffekt im Mittel von 5 paarweise angeordneten Vergleichen 0,83-fach so stark wirkte wie Noradrenalin $1,5 \cdot 10^{-8}$, bewirkte Morphin 10^{-8} im Mittel von 5 Vergleichen eine Abnahme der Relation auf 0,46. Die Wirksamkeit des elektrischen Reizes nahm also, gemessen am Noradrenalin-effekt, unter Morphin auf das 0,56-fache ab. In diesem Versuch ergab der Vergleich der Mittelwerte mit dem t-Test, daß die Wirkung von Morphin mit $p < 0,02$ signifikant war.

Tabelle 3 Mittlere relative Wirksamkeit der Sympathicusreizung in Gergenwert von BAY 1470 und Morphin, bezogen auf den Ausgangswert (= 1) vor Gabe der Substanzen
Zusammenstellung aller nach Muster der Tabellen 2 und 4 ausgewerteten Versuche.

Substanz	Konzentration g/ml	Relative Wirksamkeit der Symp.-Reizung in Anwesenheit der Sub- stanz	t-Wert	Freiheitsgrade	Irrtumswahrscheinlichkeit	
					Effekt signifikant	Effekt nicht signifikant
BAY 1470	$3 \cdot 10^{-9}$	0,94	0,6226	8	< 0,05	> 0,5
		0,73	2,6790	8		> 0,1
		1,05	1,3427	8		
	10^{-8}	0,31	9,0353	8	< 0,001	
		0,71	2,5792	8	< 0,05	
		0,82	1,7064	8		> 0,1
	$3 \cdot 10^{-8}$	0,64	7,7581	8	< 0,001	
		0,73	5,6091	8	< 0,005	> 0,05
		0,92	2,2513	8		
	10^{-7}	0,57	14,3033	8	< 0,001	
		0,52	5,0033	7	< 0,005	> 0,05
		0,90	0,9992	8		
	$3 \cdot 10^{-7}$	0,57	5,8300	8	< 0,001	
		0,58	12,5740	10	< 0,001	
		0,76	2,9429	9	< 0,002	
	10^{-6}	0,80	4,8010	10	< 0,001	
		0,72	5,3410	8	< 0,001	
		0,76	2,8260	7	< 0,05	
	$3 \cdot 10^{-6}$	0,57	4,4253	11	< 0,005	
		0,68	3,8708	6	< 0,01	
		0,71	3,1353	7	< 0,02	
	$3 \cdot 10^{-5}$	0,24	10,2558	8	< 0,001	
		0,33	3,7459	8	< 0,01	
		0,14	10,2990	6	< 0,001	
	10^{-4}	0,14	6,9753	8	< 0,001	
		0,26				

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Substanz	Konzentration g/ml	Relative Wirksamkeit der Symp.-Reizung in Anwesenheit der Sub- stanz	t-Wert	Freiheitsgrade	Irrtumswahrscheinlichkeit	
					Effekt signifikant	Effekt nicht signifikant
Morphin	$3 \cdot 10^{-9}$	0,95 1,02 1,05	0,7114 0,3207 0,4175	8 8 8		> 0,4 > 0,7 > 0,5
	10^{-8}	0,46 0,56 0,80	8,1500 3,2334 1,7475	8 8 8	< 0,001 < 0,02	> 0,1
	$3 \cdot 10^{-8}$	0,31 0,49	7,5323 4,4472	8 8	< 0,001 < 0,005	
	10^{-7}	0,65 0,59 0,79	10,2816 3,8542 1,6951	8 6 8	< 0,001 < 0,01	> 0,1
	$3 \cdot 10^{-7}$	0,31 0,43	6,4634 8,0558	8 9	< 0,001 < 0,001	
	10^{-6}	0,76 0,58	4,9194 4,1713	8 4	< 0,005 < 0,02	
	$2 \cdot 10^{-6}$	0,52 0,78	6,6283 5,7912	8 6	< 0,001 < 0,005	
	$5 \cdot 10^{-6}$	0,55 0,55	11,5312 14,9929	8 8	< 0,001 < 0,001	

Tabelle 4 Auswertung des in Abb. 5 dargestellten Versuchs mit Morphin 10^{-8} .
Sympathische Reizung und Noradrenalinabgabe alternierend.

Badflußigkeit	Darmerschlauffung (3fach vergrößert) mm durch symp. Reizung	durch Noradrenalinabgabe	Wirkungsverhältnis Rzg./Noradr.	
			Einzelwerte	Mittel
Tyrode	15,5	20	0,78	0,83
	19	25	0,76	
	19	29	0,66	
	20	24,5	0,82	
	27	23,5	1,15	
Tyrode mit Morphin 10^{-8}	17	29	0,59	0,46
	13	43	0,30	
	7,5	29,5	0,25	
	14	22,5	0,62	
	15	27	0,56	

Der Unterschied der Mittelwerte ist mit $p < 0,02$ signifikant ($t = 3,2334$).
Die mittlere relative Wirksamkeit der symp. Reizung in Gegenwart von Morphin,
bezogen auf den Ausgangswert = 1, beträgt 0,559 (= 0,464 : 0,831).

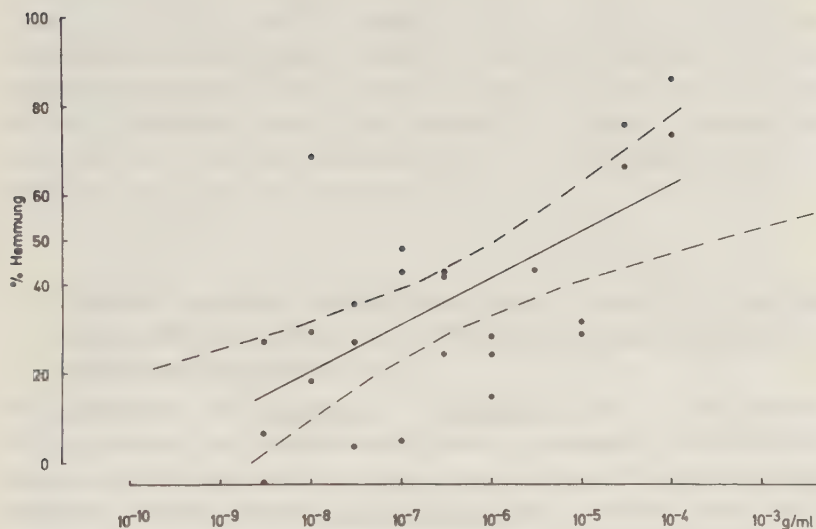


Abb. 6 Regressionsgerade der mittleren relativen Wirksamkeit
der Sympathicusreizung in Gegenwart von BAY 1470

Die Gerade wurde mit den Werten aus Tabelle 3 errechnet, indem 1 = 0% und 0 = 100% Hemmung gesetzt wurden. Die Vertrauensgrenzen der Regressionsgeraden für $p = 0,05$ sind eingezeichnet. Regressionskoeffizient (Vertr.-Grenzen für $p = 0,05$) : 10,55 (5,20 ... 15,91).

In Tabelle 3 sind alle in der beschriebenen Weise durchgeführten und ausgewerteten Versuche mit Morphin nach der Konzentration geordnet zusammengestellt. Auch hier streut die Abschwächung des elektrischen Reizeffektes in Abhängigkeit von der Morphinkonzentration beträchtlich. Außerdem ist die Zahl der Versuche kleiner als bei BAY 1470. Die Dosenabhängigkeit ist jedoch, beurteilt nach den Vertrauensgrenzen des

Regressionskoeffizienten, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,1$ noch annähernd gesichert.

Nach der Regressionsanalyse stimmen bei BAY 1470 und bei Morphin die Konzentrationen, bei denen eine 50%ige Abschwächung des elektrischen Reizeffektes erreicht wird (BAY 1470 : $5,9 \cdot 10^{-6}$; Morphin : $5,35 \cdot 10^{-6}$), als auch die Regressionskoeffizienten (BAY 1470 : 10,55; Morphin : 8,14) annähernd überein. Die Berechnung der relativen Wirksamkeit beider Substanzen ergab, daß Morphin 2,71-fach wirksamer war als BAY 1470. Dieser Unterschied ist, wie zu erwarten war, statistisch nicht signifikant.

3. Wirkung von Phentolamin und Propranolol auf den Sympathicus-reizeffekt ohne und nach vorausgehender, partieller Abschwächung durch BAY 1470.

Nach Befunden von Oberdorf u. Kroneberg (1968, 1970) werden am isolierten Meerschweinchenileum in Gegenwart ganglionär hemmender Konzentrationen von Hexamethonium die darmerregenden Effekte postganglionär parasympathischer Reizung durch BAY 1470 gehemmt. Diese Hemmung kann durch zusätzliche Gabe des α -Sympathicolyticums Phentolamin rückgängig gemacht werden. Das β -Sympathicolyticum Propranolol ist ohne Wirkung auf den Effekt von BAY 1470. Auch mit Noradrenalin läßt sich der parasympathische Reizeffekt abschwächen. Diese Wirkung kann jedoch, anders als bei BAY 1470, nur durch Propranolol und nicht durch Phentolamin antagonistisch beeinflußt werden.

In unserer Anordnung haben wir in weiteren Versuchen geprüft, ob auch die durch sympathische Reizung herbeigeführte Hemmung der Histaminkontraktion durch die beiden typischen Sympathicolytica beeinflusbar ist, und wie sich ihr Effekt nach vorheriger Gabe von BAY 1470 verhält.

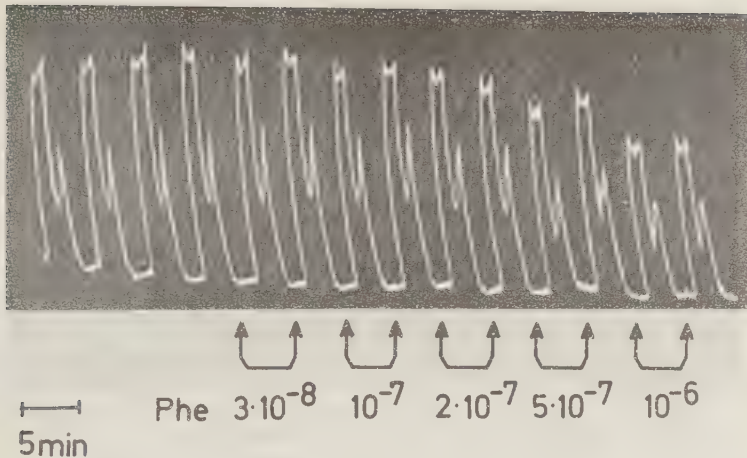


Abb. 7 Wirkung von Phentolamin auf den Sympathicusreizeffekt am isolierten Meerschweinchenjejunum
Kontraktionen durch Histamin $5 \cdot 10^{-8}$. Periarterielle Reizung: 10 V, 50/sec Phe = Phentolamin, 60 sec vor Histamin.

In Abb. 7 ist das Beispiel eines Versuchs mit Phentolamin dargestellt. Es ist ersichtlich, daß diese Substanz von niedrigen Konzentrationen an bis in den Bereich einer beginnenden Hemmung der Histaminkontraktion ($3 \cdot 10^{-8}$ bis 10^{-6}) den Sympathicusreizeffekt nicht beeinflußt. Das gleiche gilt, wenn anstelle der Sympathicusreizung Noradrenalin in äquieffektiver Dosis ins Bad gegeben wird. Hemmt man zunächst den Sympathicusreizeffekt partiell mit BAY 1470, so ist durch zusätzliche Gaben von Phentolamin in einer Konzentration, die den Histamineffekt noch nicht hemmt ($3 \cdot 10^{-7}$), die Wirkung

von BAY 1470 nicht aufhebbar. Der Sympathicusreizeffekt wird also nicht wieder verstärkt. Für diesen Befund gibt die Abb. 8 ein Beispiel von 15 gleichartigen Versuchen.

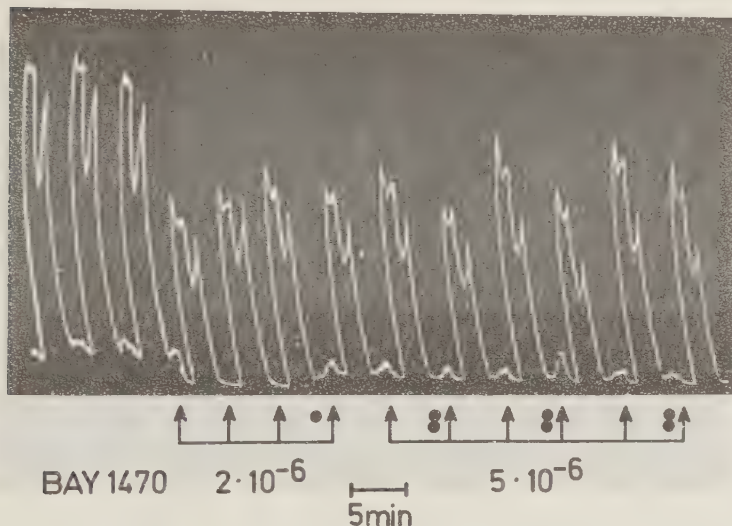


Abb. 8 Wirkung von Phentolamin auf den Sympathicusreizeffekt am isolierten Meerschweinchenjejunum in Gegenwart von BAY 1470

Kontraktionen durch Histamin $5 \cdot 10^{-8}$. Periarterielle Reizung: 20 V, 50 sec/sec $\uparrow$ = BAY 1470 $60 \cdot 10^{-7}$ sec vor Histamin. Phentolamin: $\bullet$ $2 \cdot 10^{-7}$, $\bullet$ $3 \cdot 10^{-7}$, 90 sec vor Histamin.

In Abb. 9 ist gezeigt, daß der Sympathicusreizeffekt durch Propranolol im Konzentrationsbereich von 10^{-8} bis $3 \cdot 10^{-7}$ dosenabhängig bis zum fast völligen Verschwinden gehemmt wird. Ebenso wirkt Propranolol auch gegenüber Noradrenalin, das in einer mit dem Reiz äquieffektiven Dosis ins Bad gegeben wird. Auch nach voraufgehender, partieller Abschwächung des Sympathicusreizeffektes durch BAY 1470 bewirkt zusätzliche Gabe von Propranolol eine weitere, deutliche Hemmung. Für diesen Befund ist in Abb. 10 ein Beispiel dargestellt.

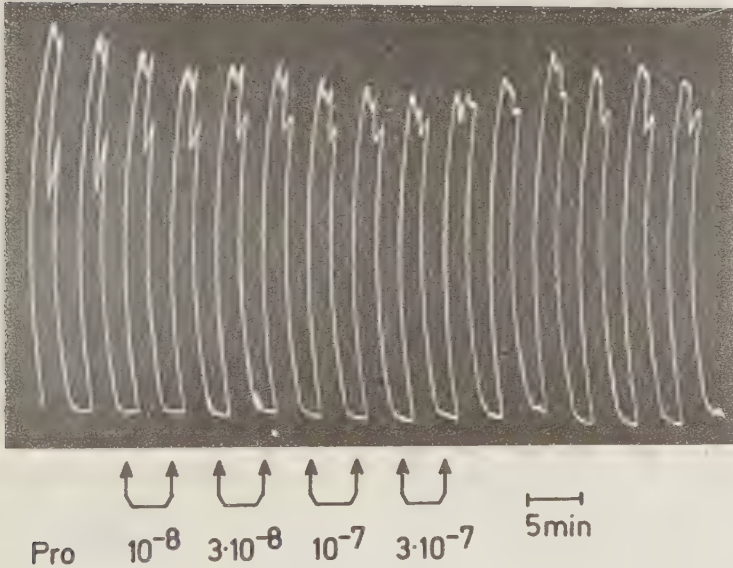


Abb. 9 Wirkung von Propranolol auf den Sympathicusreizeffekt
am isolierten Meerschweinchenjejunum

Kontraktionen durch Histamin $5 \cdot 10^{-8}$. Periarterielle
Reizung: 10 V, 50/sec Pro = Propranolol 60 sec vor
Histamin.

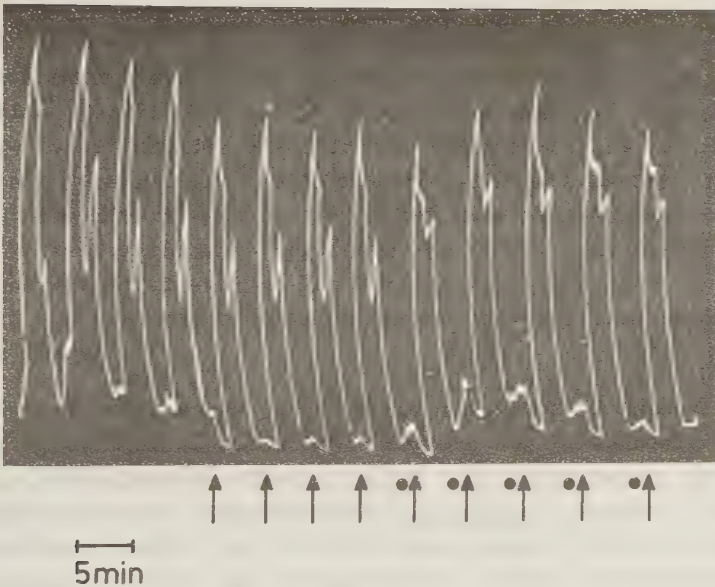


Abb. 10 Wirkung von Propranolol auf den Sympathicusreizeffekt
am isolierten Meerschweinchenjejunum in Gegenwart
von BAY 1470

Kontraktionen durch Histamin $5 \cdot 10^{-8}$. Periarterielle
Reizung: 10 V, 50/sec $\uparrow$ = BAY 1470 10^{-7} 60 sec vor
Histamin, $\bullet$ = Propranolol $3 \cdot 10^{-7}$ 90 sec vor Histamin.

IV. Diskussion

Unsere Befunde zeigen, daß die Substanz BAY 1470 am isolierten Meerschweinchenjejunum in einem weiten Dosenbereich den kontraktionshemmenden Effekt einer postganglionär sympathischen Reizung abschwächt. Dies zeigt sich bereits in den Versuchen, in denen lediglich der sympathische Reizeffekt vor und in Anwesenheit von BAY 1470 gemessen wurde. Insbesondere gilt es jedoch für die Versuche, in denen systematisch alternierend der Hemmeffekt der elektrischen Reizung mit dem von zugegebenem Noradrenalin verglichen wurde. Danach handelt es sich bei dem Effekt von BAY 1470 nicht um eine Abschwächung der Organempfindlichkeit gegenüber der natürlichen Überträger-substanz Noradrenalin. Als Ursache kommt vielmehr eine Wirkung auf die sympathischen Nervenfasern oder auf ihre Endigungen in Frage.

Ogleich vegetative Nervenfasern durch Lokalanästhetica leicht zu blockieren sind, ist eine Hemmung der Erregungsleitung in den Nervenfasern selbst, die BAY 1470 durch seine lokal-anästhetischen Eigenschaften (Kroneberg u. Mitarb., 1967) bewirken könnte, bei den verwendeten Konzentrationen unwahrscheinlich. Dies geht einmal daraus hervor, daß an der postganglionär-cholinergischen Nervenstrecke des Meerschweinchen-ileums Procain die elektrisch ausgelöste Kontraktion erst in höherer Konzentration hemmt. Dabei ist auch der Acetylcholineffekt ebenso stark abgeschwächt (Kroneberg u. Mitarb., 1967). Zum anderen fand Szerb (1961), daß das typische Schleimhautanästheticum Cocain in gleichfalls hoher Konzentration ($0,5 \text{ bis } 1 \cdot 10^{-5}$) die Wirkung der postganglionär-sympathischen Reizung am Meerschweinchenjejunum noch verstärkt. Wir nehmen daher an, daß BAY 1470 an der postganglionär-sympathischen Nervenendigung angreift und dort die Freisetzung von Noradrenalin hemmt.

Szerb (1961) schloß aus seinen in der gleichen Versuchsanordnung erhobenen Befunden mit Morphin, die wir durch unsere mit diesem Stoff gewonnenen Ergebnisse bestätigen können, gleichfalls auf

eine Hemmung der Noradrenalinfreisetzung. Von Morphin ist andererseits bekannt, daß es an verschiedenen vegetativen Nervenfasern (Kosterlitz u. Wallis, 1964) und auch am postganglionär parasympathisch gereizten Meerschweinchenileum (Cowie et al., 1969) die nervale Erregungsleitung nicht hemmt. Nach Versuchen von Trendelenburg (1957) führt Morphin an der Nickhaut der Katze bei postganglionärer Reizung des Halssympathicus eine Verminderung der Nickhautkontraktion herbei. Die direkte Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin ist dabei nicht beeinträchtigt. Auch dieser Befund ist als Ausdruck einer Freisetzungshemmung des sympathischen Überträgerstoffs durch Morphin interpretiert worden.

Analoge Ergebnisse liegen mit BAY 1470 an der prä- und postganglionär sympathisch gereizten Nickhaut der narkotisierten Katze vor (Kroneberg u. Mitarb., 1967). Danach wird durch BAY 1470 die Erregungsübertragung vom postganglionär-adrener-gischen Neuron auf das glattmuskuläre Erfolgsorgan gehemmt. Gleichzeitig ist die direkte Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin verstärkt. Auch die von denselben Autoren gefundene Abschwächung des blutdrucksteigernden Effektes einer peripheren elektrischen Splanchnicusreizung und einer Gabe des nicotin-artig wirkenden Ww 726 Bayer durch BAY 1470 kann Ausdruck einer Hemmung der Überträgerstofffreisetzung aus postganglionär-adrenergischen Nervenendigungen sein. Das gleiche gilt für die durch BAY 1470 bewirkte Abschwächung der Blutdrucksteigerung nach afferenter Reizung sensibler Nerven und nach Carotissinus-entlastung. Bei den Effekten von BAY 1470 auf die experimentellen Blutdrucksteigerungen wurde allerdings eine ganglionäre Komponente nicht ausgeschlossen. Dagegen kommt in unseren Versuchen am Meerschweinchenjejunum eine ganglionäre Beteiligung nicht in Betracht.

Gegenüber den Versuchen an der Nickhaut der narkotisierten Katze besteht in unserer Anordnung der Effekt der sympathischen Reizung in einer glattmuskulären Kontraktionshemmung. Eine sympathisch induzierte Hemmung kann am Darm des Hundes (Ahlquist u. Levy, 1959), des Kaninchens (Furchgott, 1960) und auch des Meer-

schweinchens (Wilson, 1964; Kosterlitz u. Watt, 1965) sowohl über α - wie β -Rezeptoren vermittelt werden. Kosterlitz u. Watt schlossen aus ihren Versuchen auf eine neuronale Lokalisation der α - und auf eine muskuläre der β -Rezeptoren. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Oberdorf u. Kroneberg (1968, 1970). Sie beobachteten am isolierten, postganglionär parasympathisch gereizten Meerschweinchenileum auf der einen Seite in Gegenwart von BAY 1470 eine Hemmung der Acetylcholinfreisetzung. Dieser Effekt war durch das α -Sympathicolyticum Phentolamin, nicht hingegen durch das β -Sympathicolyticum Propranolol aufhebbar. Auf der anderen Seite bewirkte Noradrenalin in dieser Anordnung eine Hemmung der Acetylcholinwirkung, die durch Propranolol, nicht aber durch Phentolamin beseitigt werden konnte. In unseren Versuchen wurde die Kontraktion durch Zugabe von Histamin erzeugt. Eine Acetylcholinfreisetzung ist dabei also nicht beteiligt. Wenn unter diesen Bedingungen die postganglionär-sympathische Reizung eine Kontraktionshemmung bewirkt, war nach den oben erwähnten Befunden zu erwarten, daß dafür die β -mimetischen Eigenschaften des sympathischen Überträgerstoffs Noradrenalin verantwortlich sind. Die Kontraktionshemmung würde dann durch direkte Wirkung an der glatten Muskelzelle herbeigeführt. Dieser Vorstellung entspricht unser Befund, daß der sympathische Reizeffekt allein durch Propranolol, hingegen nicht durch Phentolamin rückgängig gemacht werden kann. Dies gilt auch bei partieller Hemmung durch BAY 1470.

Der Befund, daß der sympathische Reizeffekt bei partieller Hemmung durch BAY 1470 sich durch Gabe von Phentolamin nicht wieder verstärken läßt, kann verschiedene Ursachen haben. Zunächst wäre denkbar, daß Phentolamin keinen Zugang zu möglicherweise von BAY 1470 besetzten α -Rezeptoren fände. Diese Möglichkeit ist unwahrscheinlich, da unter sehr ähnlichen Bedingungen die α -Rezeptoren der postganglionär parasympathischen Nervenendigungen von Phentolamin leicht und unverzögert erreicht werden (Oberdorf u. Kroneberg, 1968, 1970). Außerdem gibt es bisher keine Hinweise für die Existenz von α -Rezeptoren

an den sympathischen Nervenendigungen. Ferner könnte die von uns untersuchte Wirkung von BAY 1470 von seinen α -mimetischen Eigenschaften unabhängig sein. Damit rückte es in die Nähe adrenerger Neuronenblocker vom Typ des Bretyliums, das in der gleichen Anordnung wie der unseren die durch sympathische Reizung induzierte Hemmung der Histaminkontraktion abschwächt (Szerb, 1961). BAY 1470 (Kroneberg u.a., 1968) und Bretylium (Green, 1962) bewirken keine Verarmung von Organen an Katecholaminen und unterscheiden sich dadurch von einem anderen Typ adrenerger Neuronenblocker, dem Guanethidin. Auch Bretylium wirkt primär sympathicomimetisch, verstärkt die Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin an Blutdruck und Nickhaut der Katze, hemmt nicotinartige Wirkungen und sowohl die ganglionär wie postganglionär adrenergische Erregungsübertragung (Boura u. Green, 1959).

Unterschiede zwischen BAY 1470 und Bretylium liegen darin, daß Bretylium die nach Guanethidin und Reserpin auftretende Katecholaminverarmung verhindert (Hertting et al., 1962; Brodie et al., 1965), während BAY 1470 die Guanethidinwirkung nicht und die des Reserpins nur geringfügig und kurzdauernd abschwächt (Kroneberg u.a., 1967). Am postganglionär parasymphatisch gereizten Meerschweinchenileum hemmt Bretylium die elektrisch ausgelöste Kontraktion erst in Konzentrationen, die auch die Kontraktion nach Acetylcholingabe hemmen. BAY 1470 hingegen hemmt die Kontraktion nach elektrischer Reizung sehr viel stärker als die nach Zugabe von Acetylcholin. Da sein Hemmeffekt mit einer Aufhebung der durch die elektrische Reizung ausgelösten Acetylcholinabgabe einhergeht, wurde BAY 1470 als Beispiel eines adrenergisch-cholinergischen Neuronenblockers betrachtet (Kroneberg u.a., 1967).

Auch wenn man die angeführten Unterschiede zwischen BAY 1470 und Bretylium berücksichtigt, möchten wir aufgrund der hier vorgelegten Befunde, insbesondere der fehlenden Beeinflussbarkeit der BAY 1470-Wirkung durch Phentolamin, seine adrenerg-hemmende Wirkung als bretyliumähnlich auffassen.

Wie Kroneberg u.a. (1967) darlegten, zeigt sich die Wirkung von BAY 1470 auf adrenerge Effekte auch am Kreislauf im Sinne einer akuten und subakuten Blutdrucksenkung. Ferner bewirkt die Substanz an der perfundierten und sympathisch gereizten Katzenmilz eine Hemmung der Katecholaminfreisetzung (Heise u. Kroneberg, 1970). Durch diese Effekte werden die blutdrucksenkenden Eigenschaften der Substanz verständlich.

Ob bei den zentralnervösen Wirkungen von BAY 1470 (Kroneberg u.a., 1967) gleichfalls "bretyliumartige" oder α -sympathicomimetische Mechanismen von Bedeutung sind, wird in weiteren Untersuchungen zu klären sein.

V. Zusammenfassung

1. Der Histaminspasmus des isolierten Meerschweinchenileums wird in der Versuchsanordnung von Szerb durch elektrische Reizung der postganglionär sympathischen Nervenfasern ebenso wie durch Zugabe von Noradrenalin gehemmt.
2. BAY 1470 (2-(2,6-Xylylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin) vermindert im Konzentrationsbereich von 10^{-10} bis $2 \cdot 10^{-6}$ g/ml dosenabhängig die Wirkung der Sympathicusreizung. Die Dosenabhängigkeit ist statistisch gesichert ($p < 0,05$). Morphin, das als Vergleichssubstanz geprüft wurde, vermindert ebenfalls die Wirkung der Sympathicusreizung.
3. In weiteren Versuchen wurde der Histaminspasmus alternierend durch Sympathicusreizung und durch Zugabe von Noradrenalin gehemmt. Dabei vermindert BAY 1470 in Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-7} g/ml in der Mehrzahl der Versuche, verglichen mit der Noradrenalinwirkung, den elektrischen Reizeffekt signifikant ($p < 0,05$). Durch höhere Konzentrationen ($3 \cdot 10^{-7}$ bis 10^{-4} g/ml) wird regelmäßig der elektrische Reizeffekt im Vergleich zu Noradrenalin signifikant abgeschwächt ($p < 0,05$ oder kleiner). Die Dosenabhängigkeit der BAY 1470-Wirkung ist ebenfalls statistisch gesichert ($p < 0,001$). Morphin wirkt in den untersuchten Konzentrationen von 10^{-8} bis $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml wie BAY 1470. Ein Unterschied beider Substanzen in der Wirkungsstärke ist statistisch nicht nachweisbar.
4. Das α -Sympathicolyticum Phentolamin beeinflusst die Effekte von Sympathicusreizung und Noradrenalin nicht. Dies gilt auch in Gegenwart von BAY 1470 in Konzentrationen, die den Sympathicusreizeffekt partiell abschwächen.
5. Das β -Sympathicolyticum Propranolol inhibiert die Effekte von Sympathicusreizung und Noradrenalin in Konzentrationen von 10^{-8} bis $3 \cdot 10^{-7}$ g/ml dosenabhängig bis zur vollständigen Aufhebung. In Gegenwart von BAY 1470 in Konzentrationen, die den Sympathicusreizeffekt partiell abschwächen, bewirkt Propranolol synergistisch mit BAY 1470 eine weitere Abschwächung.

6. Aus den Befunden wird geschlossen, daß BAY 1470 am isolierten Meerschweinchenileum die Freisetzung von Noradrenalin aus den intramuralen sympathischen Nervenfasern hemmt. Da Phentolamin diesen Effekt nicht antagonistisch beeinflußt, beruht er wahrscheinlich nicht auf den aus anderen Untersuchungen bekannten α -sympathicomimetischen Eigenschaften von BAY 1470. Die Wirkung von Propranolol wird als spezifischer Antagonismus gegen nerval freigesetztes Noradrenalin aufgefaßt.

VI. Literaturverzeichnis

- Ahlquist, R.P., and B. Levy: Adrenergic receptive mechanism of canine ileum. J.Pharmacol.exp.Ther. 127, 146-149 (1959)
- Brodie, B.B., C.C. Chang and E. Costa: On the mechanism of guanethidine and bretylium. Brit.J.Pharmacol. 25, 171-178 (1965)
- Burn, J.H., D.J. Finney and L.G. Goodwin: Biological Standardization Second Edition, London - New York - Toronto: Oxford University Press 1950
- Boura, A.L.A., and A.F. Green: The actions of Bretylium: Adrenergic Neurone blocking and other effects. Brit.J.Pharmacol. 14, 536-548 (1959)
- Cowie, A.L., H.W. Kosterlitz, R.J. Lydon and A.A. Waterfield: Correlation of electrical activity and acetylcholine-output in the isolated innervated longitudinal muscle strip of the guinea-pig ileum. Abstr. IV.Int.Congr. Pharmacol. Basle 1969, p.130
- Furchgott, R.F.: Receptors for sympathomimetic amines. In: Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms, pp. 246-252, London: J. and A. Churchill 1960
- Geigy A.G., J.R. (Ed.): Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl. Basel: J.R. Geigy A.G. 1968
- Green, A.F.: Antihypertensive drugs. In: S. Garattini and P.A. Shore: Advances in Pharmacology, vol. 1, p.161. New York, London: Academic Press 1962
- Heise, A., u. G. Kroneberg: Periphere und zentrale Kreislaufwirkung des α -Sympathicomimeticums 2-(2,6-Xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazinhydrochlorid (BAY 1470). Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmakol. 266, 350-351 (1970)
- Hertting, G., J. Axelrod and R.W. Patrick: Actions of Bretylium and Guanethidine on the uptake and release of [^3H]-Nor-adrenaline. Brit.J.Pharmacol. 18, 161-166 (1962)

- Kosterlitz, H.W., and D.J. Wallis: The action of morphine-like drugs on impulse transmission in mammalian nerve fibres. Brit.J.Pharmacol. 22, 499-510 (1964)
- Kosterlitz, H.W., and A.J. Watt: Adrenergic receptors in the guinea-pig ileum. J.Physiol.(Lond.) 177, 11P-12P (1965)
- Kroneberg, G., A. Oberdorf, F. Hoffmeister u. W. Wirth: Zur Pharmakologie von 2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin (Bayer 1470), eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 256, 257-280 (1967)
- Oberdorf, A., u. G. Kroneberg: Weitere Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von 2-(2,6-Dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin (BAY 1470) am isolierten Meer-schweinchenileum nach Paton. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.exp.Path. 260, 183-184 (1968)
- Oberdorf, A., u. G. Kroneberg: Alpha- und beta-sympathicomimetische Wirkungen am elektrisch gereizten isolierten Meer-schweinchenileum. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak. (im Druck)
- Paton, W.D.M.: The response of the guinea-pig ileum to electrical stimulation by coaxial electrodes. J.Physiol.(Lond.) 127, 40P-41P (1955)
- Paton, W.D.M.: The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine output of coaxially stimulated guinea-pig ileum. Brit.J.Pharmacol. 12, 119-127 (1957)
- Szerb, J.C.: The effect of morphine on the adrenergic nerves of the isolated guinea-pig jejunum. Brit.J.Pharmacol. 16, 23-31 (1961)
- Trendelenburg, U.: The action of morphine on the superior cervical ganglion and on the nictitating membrane of the cat. Brit.J.Pharmacol. 12, 79-85 (1957)

Wilson, A.B.: Beta sympathetic inhibitory receptors in the small intestine of the guinea-pig. J.Pharmacy Pharmacol. 16, 834-835 (1964)

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor Dr. med. A. Oberdorf für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und die freundliche Unterstützung bei allen auftretenden Fragen sowie für die Beratung bei der Niederschrift.

Ebenso danke ich der Farbenfabriken Bayer AG für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die großzügige Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Am 24. Januar 1944 wurde ich als Tochter des Dipl.-Chemikers Dr. Rudolf Hiltmann und seiner Ehefrau, der Dipl.-Chemikerin Dr. Annemarie Hiltmann, geb. Werner, in Tann/Elsaß geboren. Nach Besuch der Volksschule und der Frauenoberschule Wuppertal-Vohwinkel besuchte ich ab November 1957 das Städt. Mädchen-gymnasium Wuppertal-Elberfeld und legte dort am 1.3.1963 die Reifeprüfung ab. Im Mai 1963 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Im April 1964 bestand ich dort das Vorphysikum, im April 1966 das Physikum und im Juli 1969 das Staatsexamen. Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich am Evangelischen Schwesternhaus in Gießen, an den Städt. Krankenanstalten Wuppertal-Barmen und am Krankenhaus Bethesda in Wuppertal-Elberfeld. Im Oktober 1970 erhielt ich meine Approbation als Ärztin. Zur Zeit bin ich Assistenzärztin auf der Abteilung für Anästhesie am Krankenhaus Bethesda in Wuppertal-Elberfeld.

